

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juni 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/049738 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/505**,
31/506, 31/44, 31/443, 31/4433, A61P 19/00, C07D
239/28, 213/81, 405/14, 405/12

17, 38100 Braunschweig (DE). **WEHNER, Volkmar**;
Lindenstrasse 1, 97657 Sandberg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13240

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2002 (25.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 60 357.6 8. Dezember 2001 (08.12.2001) DE

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: **WEITHMANN, Klaus-Ulrich**; Am Domher-
renwald 18, 65719 Hofheim (DE). **HABERMANN,
Jörg**; Königsteiner Strasse 122, 65812 Bad Soden
(DE). **KOGLER, Herbert**; Dattenbachstrasse 12, 61479
Glashütten (DE). **KIRSCH, Reinhard**; Steintorwall

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

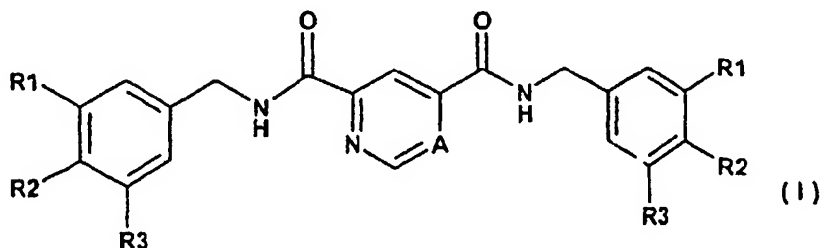
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: USE OF PYRIDINE-2,4-DICARBOXYLIC ACID DIAMIDES AND OF PYRIMIDINE-4,6-DICARBOXYLIC ACID
DIAMIDES FOR SELECTIVE COLLAGENASE INHIBITION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PYRIDIN-2,4-DICARBONSÄUREDAMIDEN UND PYRIMIDIN-4,6-DICARBON-
SÄUREDAMIDEN ZUR SELEKTIVEN INHIBIERUNG VON KOLLAGENASEN



(57) Abstract: The invention concerns pyridine-2,4-dicarboxylic acid diamides and pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid diamides of formula (I) for selective collagenase (MPP 13) inhibition. Said pyridine-2,4-dicarboxylic acid diamides and pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid diamides can therefore be used for treating degenerative joint diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft Pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide und Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide der Formel (I) zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide und Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

USSN: 10/619,662 FILED: 07/15/2003

PC25132A

WO 03/049738 A1

Beschreibung

Verwendung von Pyridin-2,4-dicarbonsäurediamiden und Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamiden zur selektiven Inhibierung von Kollagenasen

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyridin-2,4-dicarbonsäurediamiden und Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamiden zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyridin-2,4-dicarbonsäurediamide und Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

10

Es ist bekannt, dass Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediamide und 2,4-substituierte Pyridin-N-oxide die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren und damit eine Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktion bewirken (EP 0418797; EP 0463592). Durch diese Hemmung der Kollagenbiosynthese wird ein nicht funktionsfähiges, unter-hydroxyliertes Kollagenmolekül gebildet, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unterhydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des extrazellulär abgelagerten Kollagens.

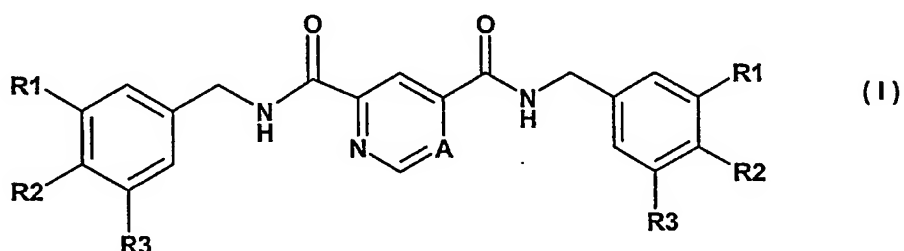
20

In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metalloproteinasen (MMP). MMP's spalten Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin unter physiologischen Bedingungen und spielen daher eine wichtige Rolle im Knochen und Bindegewebe. Eine Vielzahl von verschiedenen Inhibitoren der MMP's, bzw. der Kollagenasen sind bekannt (EP 0 606 046; WO94/28889). Nachteile der bekannten Inhibitoren der MMP's sind häufig die mangelnde Spezifität der Hemmung für nur eine Klasse der MMP's. Daher hemmen die meisten MMP-Inhibitoren mehrere MMP's gleichzeitig, weil die katalytische Domäne der MMP's eine ähnliche Struktur aufweist. Demzufolge wirken die Inhibitoren in unerwünschter Weise auf viele Enzyme, auch solche mit vitaler Funktion ein (Massova I., et al., The FASEB Journal (1998) 12, 1075-1095).

In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebs-erkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen starke Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinase 13 sind, während die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen im wesentlichen unwirksam sind bei den MMPs 3 und 8.

5

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der

10 Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, wobei A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
- 15 2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 20 5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,
6. $-CN$,
7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
- 25 1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
3. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

4. $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten,
8. $-\text{OH}$,
9. $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
10. $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
- 5 11. $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}_7$, worin R_7 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{NH}_2$ bedeutet, stehen,
- R2 für 1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
4. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
- 10 5. $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R}_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,
6. $-\text{CN}$,
7. $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
1. Wasserstoffatom,
- 15 2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
3. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder
4. $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten,
8. $-\text{OH}$,
9. $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
- 20 10. $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
11. $-\text{S}(\text{O})_2\text{-R}_7$, worin R_7 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{NH}_2$ bedeutet, steht oder
- R_1 und R_2 oder R_2 und R_3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und
- 25 der andere Rest R_1 oder R_3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 11. hat.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

30 R_1 und R_3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,
 3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, stehen,
- 5
- R2 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 4. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, oder
- 10
- R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 4. hat.
- 15
- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, wobei
- A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,
- R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 20 1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 4. Trifluormethyl,
 5. Methoxyl,
 - 25 6. Methyl,
 7. $-C(O)-OH$,
 8. $-C(O)-O-CH_3$,
 9. $-CN$,
 10. $-NH_2$,
 - 30 11. $-NH-C(O)-CH_3$,
 12. $-NH-SO_2-CH_3$,

- | | | |
|--------|-----|---|
| | 13. | -N-(CH ₃) ₂ , |
| | 14. | -SO ₂ -NH ₂ , |
| | 15. | -OH, |
| | 16. | -O-CH ₂ -(CHF ₂), |
| 5 | 17. | -S-CH ₃ , |
| | 18. | -S(O)-CH ₃ , |
| | 19. | -S(O) ₂ -CH ₃ oder |
| | 20. | Brom, stehen, |
| R2 für | 1. | Wasserstoffatom, |
| 10 | 2. | Chlor, |
| | 3. | Fluor, |
| | 4. | Methoxyl, |
| | 5. | Methyl, |
| | 6. | Brom, |
| 15 | 7. | -C(O)-OH, |
| | 8. | -C(O)-O-CH ₃ , |
| | 9. | -CN, |
| | 10. | -NH ₂ , |
| | 11. | -NH-C(O)-CH ₃ , |
| 20 | 12. | -NH-SO ₂ -CH ₃ , |
| | 13. | -N-(CH ₃) ₂ , |
| | 14. | -SO ₂ -NH ₂ , |
| | 15. | -OH, |
| | 16. | -O-CH ₂ -(CHF ₂), |
| 25 | 17. | -S-CH ₃ , |
| | 18. | -S(O)-CH ₃ oder |
| | 19. | -S(O) ₂ -CH ₃ , steht, oder |

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden
 30 sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und

der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 20. hat.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, wobei

5 A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Chlor,

3. Fluor,

10 4. Trifluormethyl,

5. Methoxyl, oder

6. Methyl, stehen,

R2 für 1. Wasserstoffatom,

2. Chlor,

15 3. Fluor,

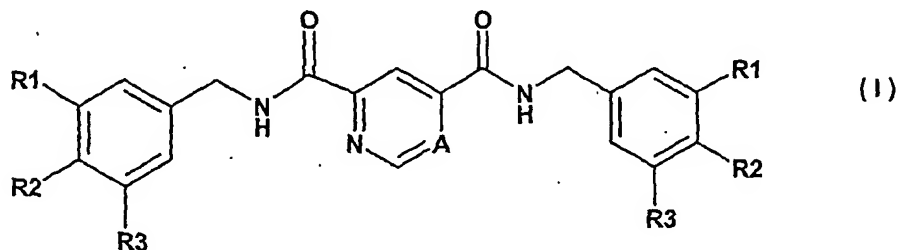
4. Methoxyl oder

5. Methyl steht, oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



und/oder alle stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese
 25 Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
5 substituiert ist durch Halogen,
4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
substituiert ist durch Halogen,
5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,
6. $-CN$,
- 10 7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander
 1. Wasserstoffatom,
 2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 3. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 - 15 4. $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,
 8. $-OH$,
 9. $-S-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 10. $-S(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 11. $-S(O)_2-R_7$, worin R_7 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-OH$ oder $-NH_2$ bedeutet, stehen,
- 20 R2 für
 1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 4. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,
 - 25 6. $-CN$,
 7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander
 1. Wasserstoffatom,
 2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 30 3. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

4. $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ bedeuten,
8. -OH ,
9. $\text{-S-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
10. $\text{-S(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
- 5 11. $\text{-S(O)}_2\text{-R}_7$, worin R_7 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, -OH oder -NH_2 bedeutet, steht oder
 R_1 und R_2 oder R_2 und R_3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden
sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder
zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und
der andere Rest R_1 oder R_3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 11. hat
- 10 mit Ausnahme des Falles, dass
 - a) die Reste R_1 , R_2 und R_3 alle gleichzeitig Wasserstoffatom sind oder
 - b) alle Reste R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander nur Wasserstoffatom,
Halogen, Nitro, $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkoxy}$ bedeuten.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, wobei
A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,
 R_1 und R_3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1. Wasserstoffatom,
 2. $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
20 Halogen,
 3. $\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
Halogen,
 4. -OH ,
 5. -C(O)-O-R_4 , worin R_4 Wasserstoffatom oder $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ bedeutet,
 - 25 6. -CN ,
 7. $\text{-N(R}_5\text{)(R}_6\text{)}$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander
 1. Wasserstoffatom,
 2. $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 - 30 3. $\text{-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder
 4. $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ bedeuten,

8. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
 9. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 10. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, stehen, worin R₁, R₂ und R₃ nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und
- 5 R₂ für
1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 4. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
- 10
6. -CN,
 7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
1. Wasserstoffatom,
 2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
- 15
3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
 8. -OH,
 9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
 10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, oder
- 20
11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, steht oder R₁ und R₂ oder R₂ und R₃ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und der andere Rest R₁ oder R₃ für

25

 1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach

30

 - substituiert ist durch Halogen,

5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
6. -CN,
7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 - 5 1. Wasserstoffatom,
 2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
8. -OH,
- 10 9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, wobei

15 A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R₁ und R₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Chlor,
3. Fluor,
- 20 4. Trifluormethyl,
5. Methoxyl,
6. Methyl,
7. -C(O)-OH,
8. -C(O)-O-CH₃,
- 25 9. -CN,
10. -NH₂,
11. -NH-C(O)-CH₃,
12. -NH-SO₂-CH₃,
13. -N-(CH₃)₂,
- 30 14. -SO₂-NH₂,
15. -OH,

16. $-O-CH_2-(CHF_2)$,
 17. $-S-CH_3$,
 18. $-S(O)-CH_3$,
 19. $-S(O)_2-CH_3$ oder
 5 20. Brom, stehen,
 worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und
 R2 für 1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 10 4. Methoxyl,
 5. Methyl,
 6. Brom,
 7. $-C(O)-OH$,
 8. $-C(O)-O-CH_3$,
 15 9. $-CN$,
 10. $-NH_2$,
 11. $-NH-C(O)-CH_3$,
 12. $-NH-SO_2-CH_3$,
 13. $-N-(CH_3)_2$,
 20 14. $-SO_2-NH_2$,
 15. $-OH$,
 16. $-O-CH_2-(CHF_2)$,
 17. $-S-CH_3$,
 18. $-S(O)-CH_3$ oder
 25 19. $-S(O)_2-CH_3$, steht, oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 20. hat.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, und/oder alle stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

5 A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder
- 10 3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, stehen,

worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und

- R2 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 - 15 3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 4. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder
20 zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und der andere Rest R1 oder R3 für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
- 25 substituiert ist durch Halogen, oder
4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, wobei

30 A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

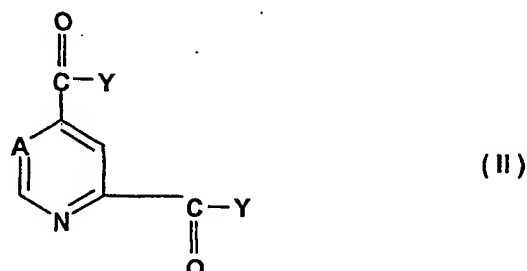
1. Wasserstoffatom oder

2. Trifluormethyl, stehen,
 worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und
 R2 für 1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 5 3. Fluor,
 4. Methoxyl oder
 5. Methyl steht, oder
 R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden
 sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und
 10 der andere Rest R1 oder R3 für
 1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 4. Trifluormethyl,
 15 5. Methoxyl, oder
 6. Methyl, steht.

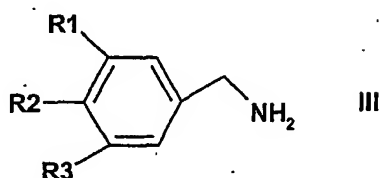
Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff
 "(C₁-C₄)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig
 20 oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, i-
 Propyl, Butyl, oder tertiär-Butyl.

Unter dem Begriff "R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die
 sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt
 ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel
 25 enthält" werden Reste verstanden die sich von Dioxolan, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyridin, Piperidin,
 Tetrahydropyridin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin,
 Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyran, Furan, Dihydrofuran, Tetrahydrofuran, Oxazol,
 Isoxazol, 2-Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiolan, Thiopyran, Thiazol, Isothiazol, 2-
 Isothiazolin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lassen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel II

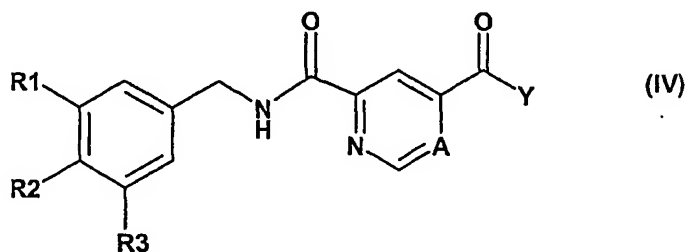


a) mit einer Verbindung der Formel III



umsetzt, wobei R1, R2 und R3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel IV.



umsetzt, wobei R1, R2 und R3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und die Verbindung der Formel IV gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel III in eine Verbindung der Formel I überführt.

Im Folgenden wird die Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I und die Herstellung der dafür benötigten Ausgangssubstanzen, sofern sie nicht käuflich sind, näher beschrieben.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, dass die beiden Komponenten, das Pyrimidin- oder Pyridin-Derivat gemäß Formel (II) und das Amin gemäß Formel (III) in äquimolaren Mengen oder bis zu einem etwa 5-fachen Überschuss an III zusammengegeben werden und bei Temperaturen zwischen -30°C bis 150°C , bevorzugt bei 20°C bis 100°C bis zur Beendigung der Reaktion umgesetzt werden. Bei der Herstellung der
- 10 Verbindung der Formel IV wird das Amin gemäß Formel (III) bis zu einer äquimolaren Menge an der Verbindung der Formel III zusammengegeben und wie oben umgesetzt. Die Beendigung der Reaktion lässt sich beispielsweise mittels Dünnschicht-chromatographie oder HPLC-MS bestimmen. Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, dass man in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, chlorierten
- 15 Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethylen, Benzol, Toluol oder auch polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Aceton oder Dimethylsulfoxid arbeitet. Auch hier kann ein Überschuss von Amin gemäß Formel (III), der bis zur etwa 5-fachen Mengen betragen kann, angewandt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen dabei zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, wobei
- 20 Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 130°C besonders bevorzugt sind.

Ebenso kann die Umsetzung über ein gemischtes Anhydrid wie Chlorameisensäure-ethylester oder über einen aktiven Ester wie Paranitrophenylester ($\text{Y} = \text{ClCH}_2\text{-COO}$ oder $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}$) erfolgen. Entsprechende Methoden sind in der Literatur beschrieben.

25

- Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in Gegenwart von Basen erfolgen. Als zusätzliche Basen kommen beispielsweise Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder tertiäre Amine, wie Triethylamin, Tributylamin, Ethyldiisopropylamin oder heterocyclische Amine wie N-
- 30 Alkylmorpholin, Pyridin, Chinolin oder Dialkylaniline in Betracht.

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte, insbesondere die Verbindung der Formel IV, beispielsweise durch Extraktion oder Chromatographie z. B. über Kieselgel erfolgen. Das

isolierte Produkt kann umkristallisiert und gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Salz umgesetzt werden. Als geeignete Säuren kommen beispielsweise in Betracht:

Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffsäure sowie Schwefel-, Phosphor-,
5 Salpeter- oder Perchlorsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Phenylessig-, Benzoe-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Oxal-, 4-Aminobenzoe-, Naphthalin-1,5-disulfon- oder Ascorbinsäure.

Die Ausgangsverbindungen der Formel (III) können, soweit sie nicht käuflich sind, einfach
10 synthetisiert werden (z. B. Organikum, Organisch Chemisches Grundpraktikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1976; eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten findet sich im Methodenregister, S. 822).

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von
15 Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure, bzw. Pyridin-2,4-dicarbonsäure, zu dem entsprechenden Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurehalogenid bzw. Pyridin-2,4-dicarbonsäurehalogenid, bevorzugt – chlorid (nach literaturbekannten Verfahren), vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylformamid. Dieses Säurehalogenid kann dann beispielsweise entweder mit einem geeigneten Alkohol, z. B. Paranitrobenzylalkohol zu dem entsprechenden Aktivester, oder aber
20 mit niederen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden. Ebenso kann die Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure auch zunächst unter Zusatz einer geeigneten Carbonsäure oder eines Carbonsäureesters wie Chlorameisensäureäthylester in ein gemischtes Anhydrid überführt werden, welches dann mit den Aminen der Verbindung der Formeln (III) und (IV) zu den erfindungsgemäßen Produkten umgesetzt wird. Eine
25 entsprechende Methode ist ebenfalls in der Literatur beschrieben.

Die Herstellung der Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Oxidation von 4,6-Dimethylpyrimidin, welches seinerseits beispielsweise erhältlich ist durch katalytische Hydrierung von käuflich erhältlichem 2-Mercapto-4,6-
30 dimethylpyrimidin.

Sofern Verbindungen der Formel I diastereoisomere oder enantiomere Formen zulassen und bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfallen, gelingt die Trennung in die reinen

Stereoisomeren entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünn-
5 oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren
10 werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden, und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell
15 gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Aminfunktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N- geschützten
20 enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden,
25 indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in
30 freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren und Hydroxamsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, 5 beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren, wie Chlorwasserstoff-, 10 Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamido-sulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I zur 15 Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des 20 Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder Krebserkrankungen wie Brustkrebs.

25 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die intraartikuläre Injektion. Die rektale, orale, inhalative oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch 30 gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Verbindungen der Formel I werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, 5 Steckkapseln, wässrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige oder ölige Lösungen. Als inerte Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise 10 pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen, intraartikulären, intraperitonealen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder 15 Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

20 Ferner finden übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, 25 Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt als pharmazeutische Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil 30 eine bestimmte Dosis der Verbindung der Formel I enthält. Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,01 mg/kg/Tag bis 25,0 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 mg/kg/Tag bis 5,0 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,001 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,001 mg/kg/Tag bis 2,5 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch

erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf einen Erwachsenen von etwa 75 kg Gewicht.

5 Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-dibenzylamid (Formel I: R1 = R2 = H)

10

1,7 g Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure werden in 20 ml Toluol suspendiert und 2,4 g Thionylchlorid und 0,2 ml Dimethylformamid zugegeben. Der Ansatz wird zum Rückfluss erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (etwa 3 Stunden (h)). Etwa 5 ml Lösungsmittel werden abdestilliert, der Ansatz auf 0 °C bis

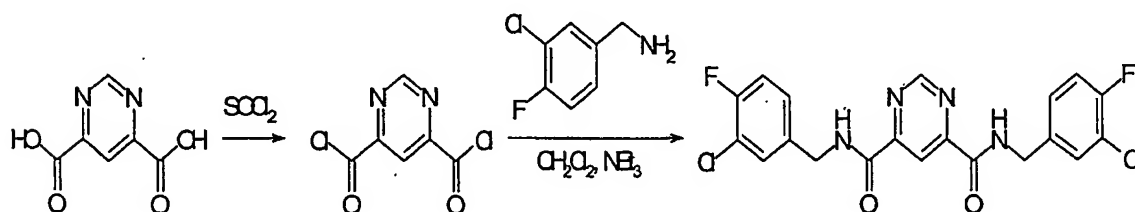
15 10 °C abgekühlt und mit 2,7 g Benzylamin, gelöst in 10 ml Toluol, versetzt. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt, 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, 3 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

20 Der Festkörper wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g; Fp.: 131°C bis 132 °C.

Beispiel 2:

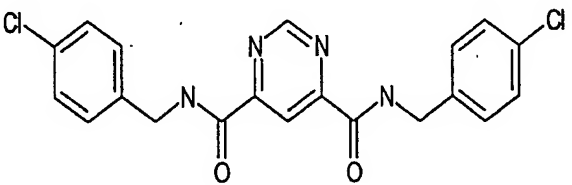
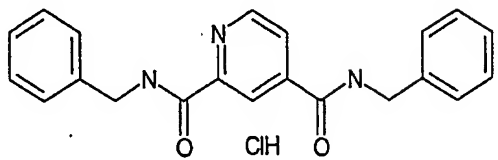
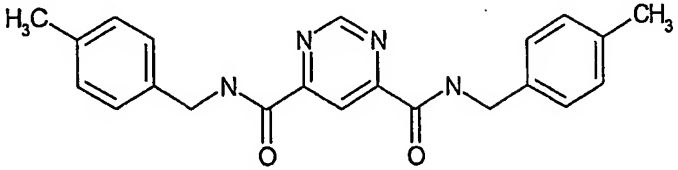
25 Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure bis-(3-chloro-4-fluoro-benzylamid) (Formel I: R1 = Cl; R2 = F)

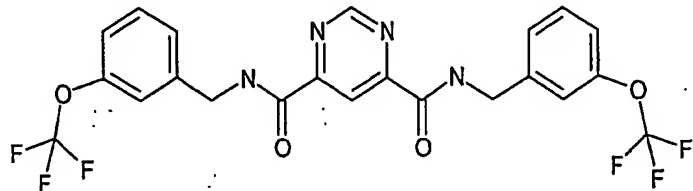
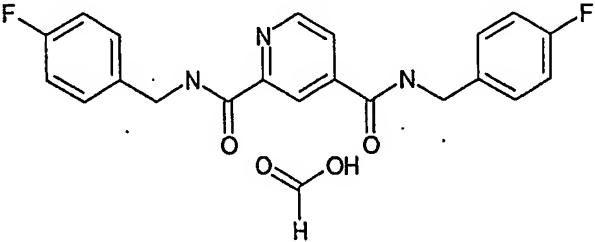
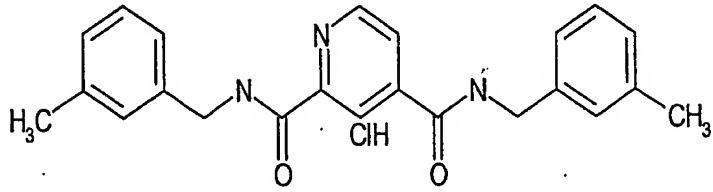
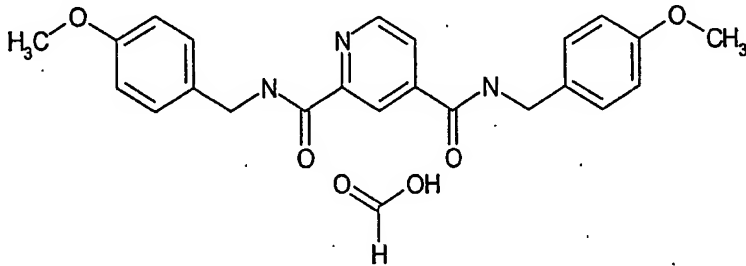
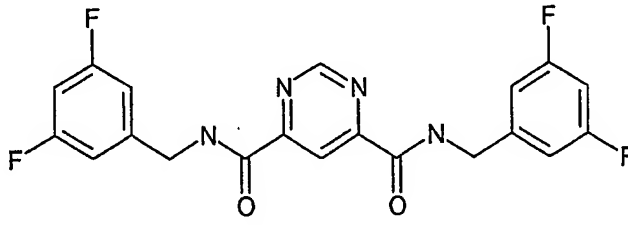
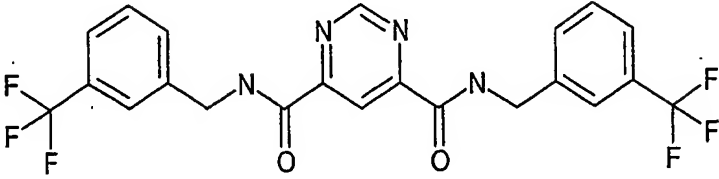


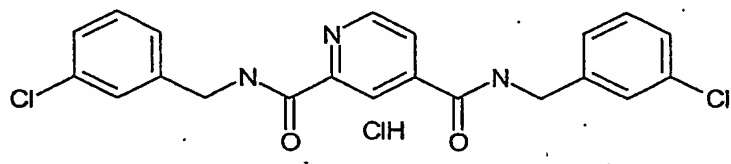
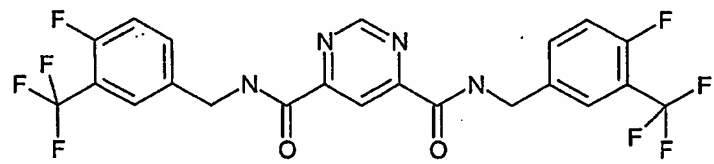
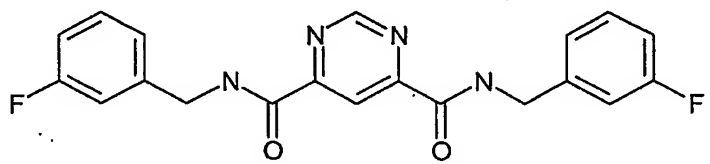
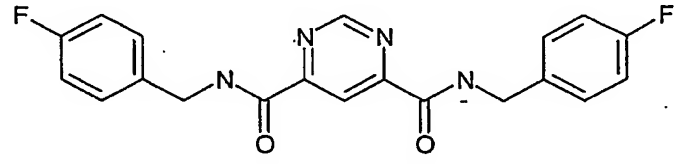
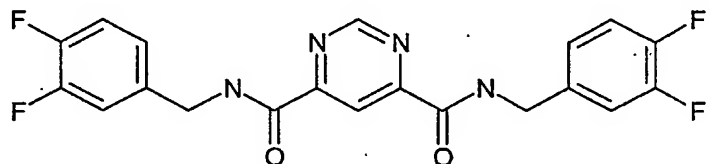
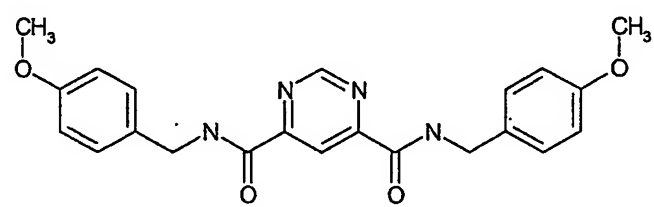
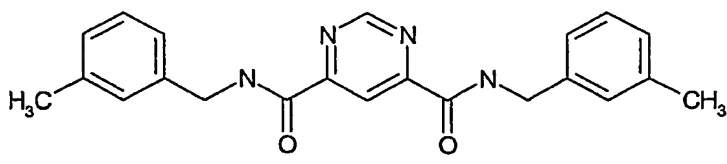
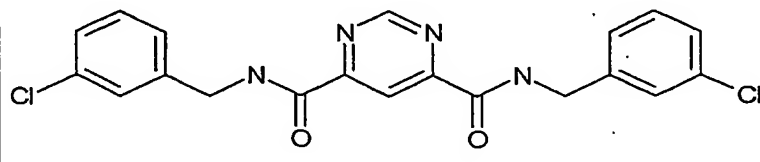
200 mg (1,2 mmol) Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure wurden in 0,3 ml (4,1 mmol) Thionylchlorid suspendiert. Diese Mischung wurde unter Rühren für 2 h auf 85 °C geheizt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 2 ml absolutes Dichlormethan zugegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und 0,33 ml (2,4 mmol) Triethylamin wurden zugesetzt. 861 5 mg (5,4 mmol) 3-Chloro-4-fluorobenzyl-amin wurden unter heftigem Rühren zugefügt. Die Mischung wurde weitere 15 Minuten gerührt. Dann wurde mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und 10 ml Wasser zugesetzt. Nach 5 Minuten wurde die Mischung in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und nachfolgend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach 10 der Filtration wurde das Filtrat unter verminderten Druck eingeeengt und der so erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Durch Zugabe von Heptan wurde das Produkt aus der Lösung kristallisiert. Beigefarbene Blättchen wurden erhalten und unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 263 mg (49 %)

15 Analog zu Beispiel 2 wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt.

Tabelle 1:

Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
3		415,13
4		346,27
5		375,26

6		515,21
7		382,21
8		374,25
9		406,31
10		419,22
11		483,24

12	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccncc2C(=O)NCCc3ccc(Cl)cc3)c4</chem>	414,15
13	 <chem>Fc1cc(F)c(CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3cc(F)c(F)c(F)c3)c4)cc(F)c4</chem>	560,18 (M+MeCN)
14	 <chem>Fc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3ccc(F)cc3)c4</chem>	383,17
15	 <chem>Fc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3ccc(F)cc3)c4</chem>	383,15
16	 <chem>Fc1cc(F)c(CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3cc(F)c(F)cc3)c4)cc(F)c4</chem>	419,02
17	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3ccc(OC)cc3)c4</chem>	407,23
18	 <chem>Cc1cccc(CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3ccccc3)c4)c1</chem>	375,13
19	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc2C(=O)NCCc3ccc(Cl)cc3)c4</chem>	415,06

200 mg (0,737 mmol) der erhaltenen Verbindung 6-Benzylcarbamoyl-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester wurden in 4 mL DMF gelöst, mit 225,98 mg (1,29 mmol) 3-Trifluormethyl-benzylamin versetzt und bei 50 °C 1 Tag gerührt. Danach wurde die Lösung
 5 unter verminderten Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC (Wasser/Acetonitril-Gradient, Purospher RP18) gereinigt. Fraktionen mit Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-4-benzylamid-6-(3-trifluormethyl-benzylamid) wurden unter vermindertem Druck eingengt und gefriergetrocknet. Ausbeute: 240 mg (79 %) MS (ES⁺): m/e= 415,27

10 In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

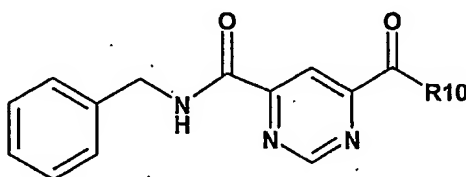


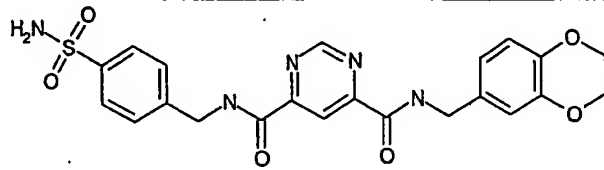
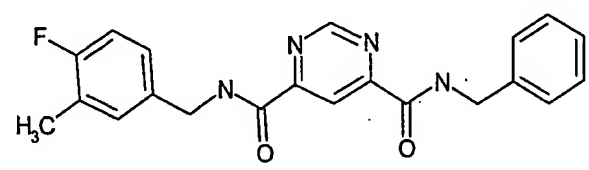
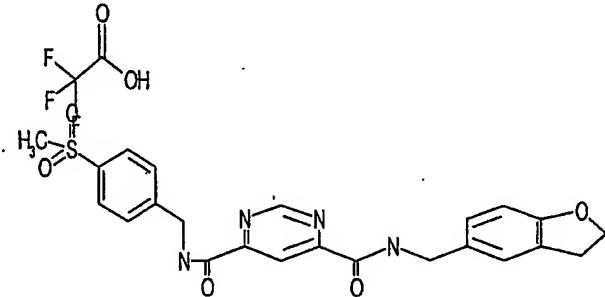
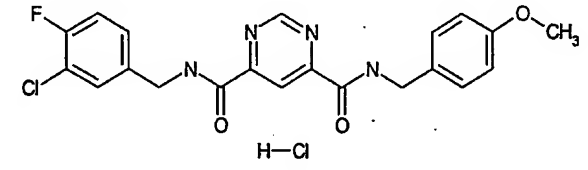
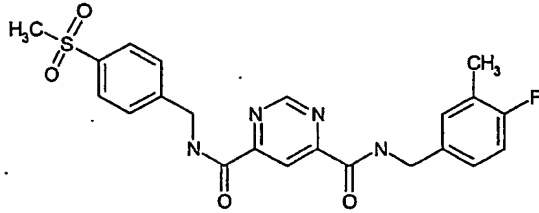
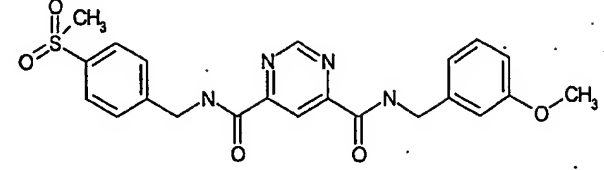
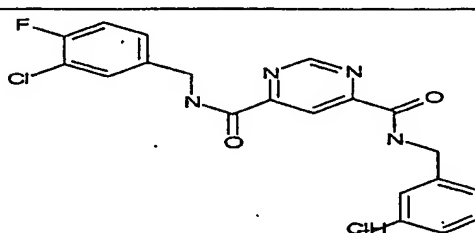
Tabelle 2

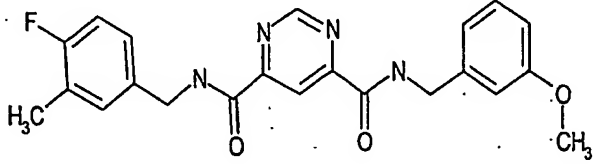
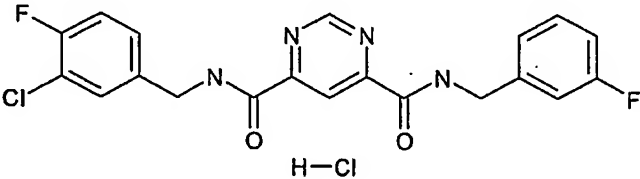
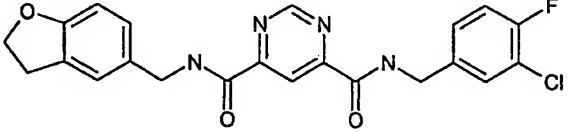
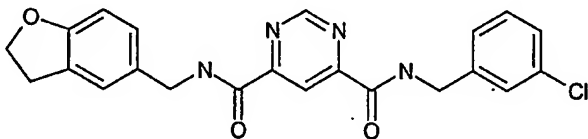
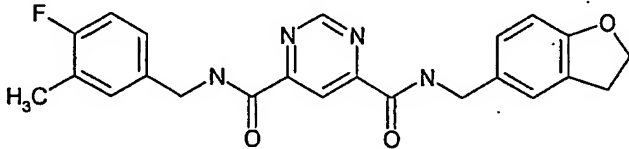
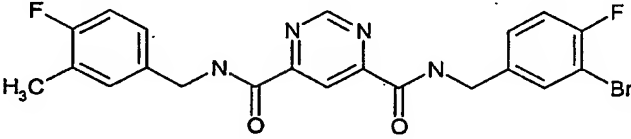
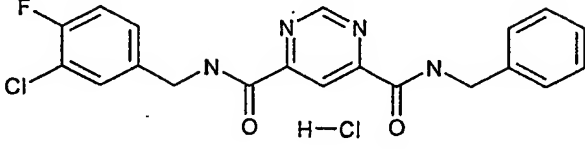
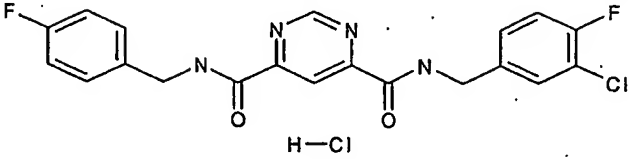
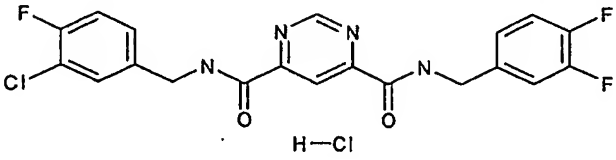
Beispiel	Rest R10	MS (ES ⁺): m/e
25	3-Fluorbenzylamin	365,23
26	4-Fluorbenzylamin	365,23
27	3,4-Difluorbenzylamin	383,27
28	4-Methoxybenzylamin	377,28
29	3-Methylbenzylamin	361,28
30	3-Chlorbenzylamin	381,23

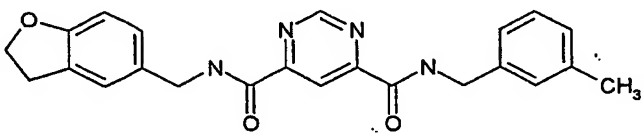
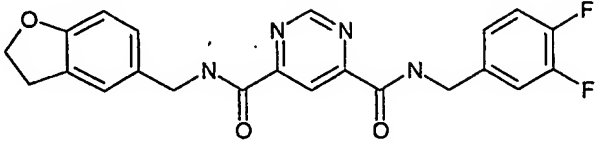
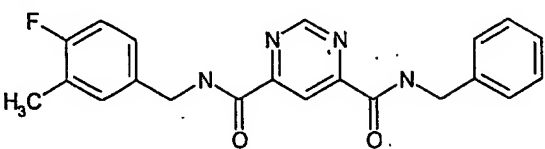
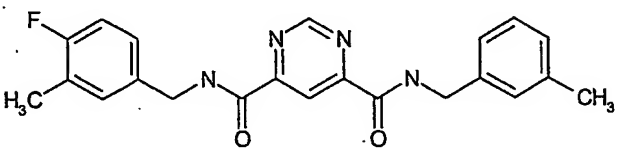
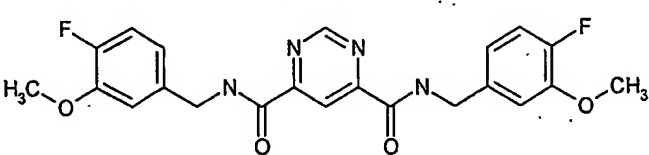
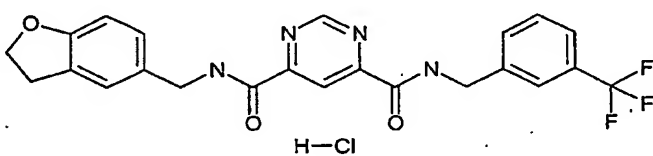
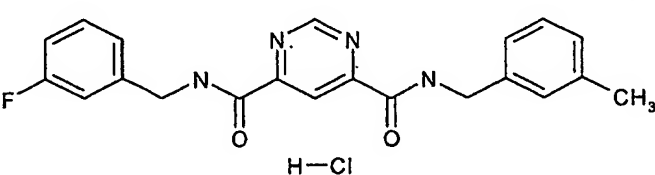
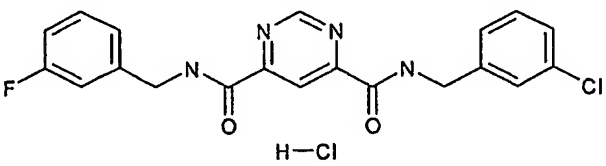
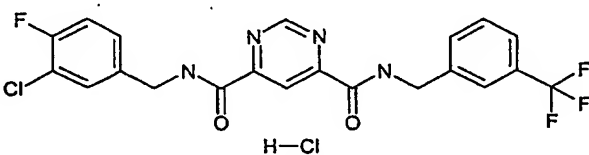
In analoger Weise zu den Beispielen 1 bis 30 wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

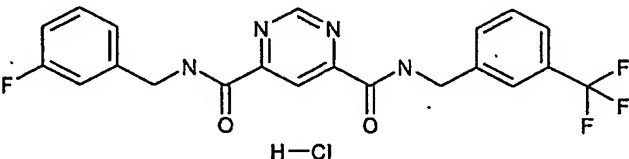
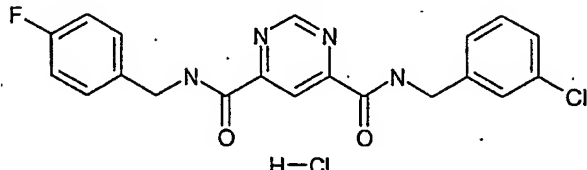
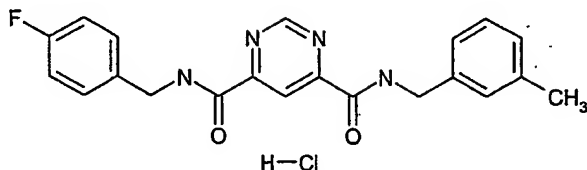
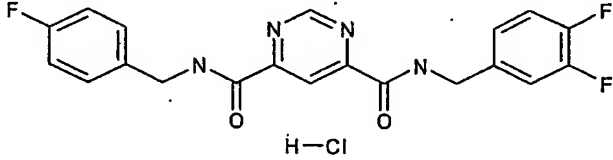
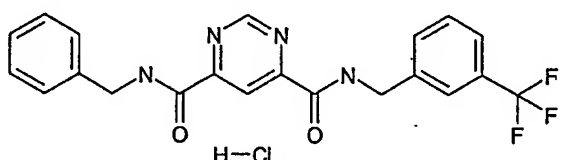
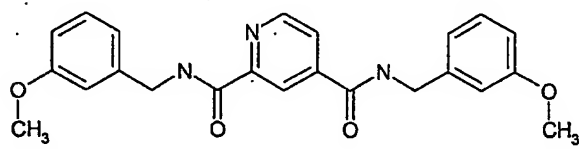
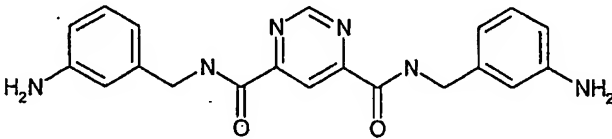
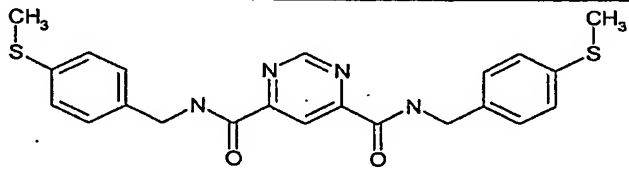
Tabelle 3

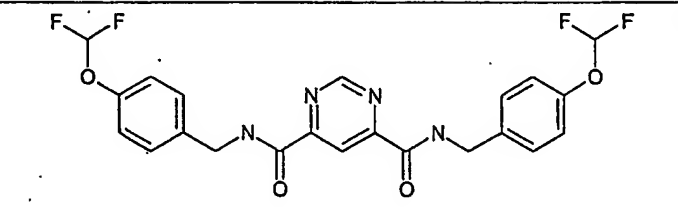
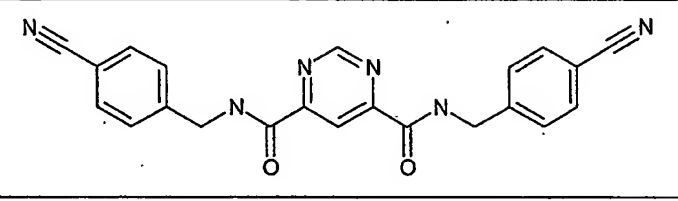
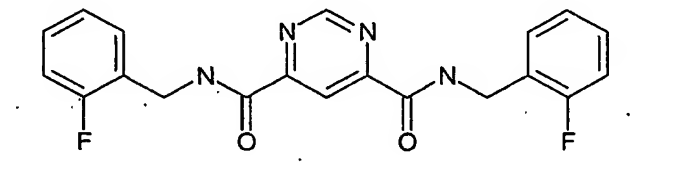
Beispiel	Struktur	MS (ES ⁺): m/e
31		470,22 ES ⁺

32		484,12 ES+
33		378,15 ES+
34		466,13 ES+
35		429,17 ES+
36		456,13 ES+
37		455,10 ES+
38		417,11 ES+

39	 <chem>Cc1cc(F)ccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3ccc(OC)cc3)c2)c4ccccc4OC</chem>	409,28 ES+
40	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc(F)cc3)c2)cc1Cl</chem> H-Cl	417,11 ES+
41	 <chem>Fc1cc(NC(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc4ccccc3O4)c2)cc1Cl</chem>	441,25
42	 <chem>c1ccc2c(c1)OCC2CN(C(=O)c3ccnc(C(=O)NCCc4ccccc4Cl)c3)c5ccccc5Cl</chem>	423,26
43	 <chem>Cc1cc(F)ccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc4ccccc3O4)c2)c5ccccc5O</chem>	421,29 ES+
44	 <chem>Cc1cc(F)ccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc(F)cc3Br)c2)c4ccccc4F</chem>	477,15 ES+
45	 <chem>Fc1cc(NC(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3ccccc3)c2)cc1Cl</chem> H-Cl	399,20 ES+
46	 <chem>Fc1ccc(NC(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc(F)cc3Cl)c2)cc1</chem> H-Cl	417,16 ES+
47	 <chem>Fc1cc(NC(=O)c2ccnc(C(=O)NCCc3cc(F)cc3)c2)cc1Cl</chem> H-Cl	435,14 ES+

48	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc4c(c3)OCO4)c2)c5ccccc5</chem>	403,31 ES+
49	 <chem>Fc1cc(F)ccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc4c(c3)OCO4)c2)c5ccccc5</chem>	425,30 ES+
50	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc(F)c(C)c3)c2)c4ccccc4</chem>	379,29 ES+
51	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc(F)c(C)c3)c2)c4ccc(C)cc4</chem>	393,33 ES+
52	 <chem>COCc1cc(F)ccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc(F)c(OC)c3)c2)c4ccccc4</chem>	443,28 ES+
53	 <chem>Clc1ccccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3ccc4c(c3)OCO4)c2)c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	457,20 ES+
54	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3cc(F)ccc3)c2)c4ccccc4</chem>	379,19 ES+
55	 <chem>Clc1ccccc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3cc(F)ccc3)c2)c4ccccc4</chem>	399,14 ES+
56	 <chem>Clc1ccc(C(F)(F)F)cc1CN(C(=O)c2ccnc(C(=O)Nc3cc(F)ccc3)c2)c4ccccc4</chem>	467,17 ES+

57	 H-Cl	433,24 ES+
58	 H-Cl	399,18 ES+
59	 H-Cl	379,10 ES+
60	 H-Cl	401,05 ES+
61	 H-Cl	415,27 ES+
62		406,26 ES+
63		377,32 ES+
64		439,21 ES+

65		479,18 ES+
66		397,21 ES+
67		383,27 ES+

Pharmakologische Beispiele

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase -3 (MMP-13).

5 Dieses Protein wird als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 803). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym werden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wird aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer

10 pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v)

15 gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v)

20 wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,75 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion/ 393 nm(Emission))).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{(\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2})}{(\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1})} \times 100 \right]$$

- 5 Der IC₅₀, d.h. die für eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5).

- 10 Die Enzymlösung enthält 1,67 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,75 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

- 15 Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 4

Beispiel	IC ₅₀ MMP13 (nM)	Beispiel	IC ₅₀ MMP13 (nM)	Beispiel	IC ₅₀ MMP13 (nM)
1	400	10	300	19	57
2	23	11	300	20	14
3	5600	12	260	21	10
4	3400	13	210	22	9
5	2000	14	200	23	8
6	700	15	190		
7	620	16	105		
8	400	17	80		
9	320	18	72		

Vergleichsbeispiel

- 20 Die Verbindung Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurediethylamid wurde hergestellt wie in

EP 0418797 beschrieben. Bei der Bestimmung des IC50-Wertes für die Inhibition der humanen Kollagenase -3 (MMP-13) wie im obengenannten Beispiel beschrieben ergibt sich ein Wert von 90 000 nM. Damit ist diese Verbindung praktisch unwirksam bei der Inhibition von MMP 13.

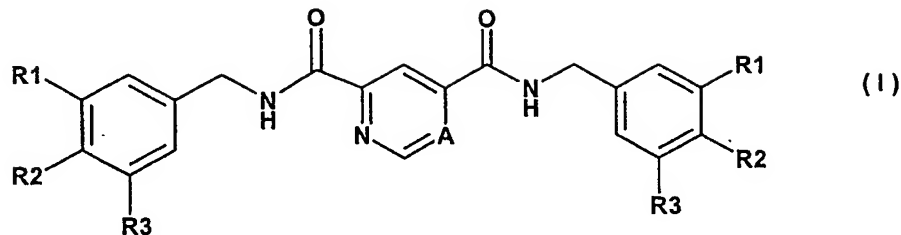
5 Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) und des humanen Stromelysins (MMP-3).

Die Enzyme humane Neutrophilen-Kollagenase und humanes Stromelysin wurden wie in Weithmann et al Inflamm Res, 46 (1997), Seiten 246-252, beschrieben, als aktive katalytische Domänen hergestellt, durchgeführt. Die Messung der Enzymaktivität sowie die Bestimmung
10 der inhibitorischen Wirkung von Hemmstoffen auf die Enzymaktivität erfolgte ebenfalls wie dort beschrieben.

Die Verbindungen gemäß der obengenannten Beispiele 1 bis 23 zeigten bei der Bestimmung der humanen Neutrophilen-Kollagenase und des humanen Stromelysin jeweils IC50-Werte von mehr als 100000 nM. Damit sind diese Verbindungen praktisch unwirksam bei der Inhibition
15 von MMP 3 und 8.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,



5

und/oder alle stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

10

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 15 4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
6. -CN,
7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
- 20 1. Wasserstoffatom,
2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
- 25 8. -OH,
9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,

10. $-S(O)-(C_1-C_4)-Alkyl$,

11. $-S(O)_2-R_7$, worin R_7 $-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-OH$ oder $-NH_2$ bedeutet, stehen,

R₂ für 1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

5

3. $-O-(C_1-C_4)-Alkyl$,

4. $-(C_1-C_4)-Alkyl$,

5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)-Alkyl$ bedeutet,

6. $-CN$,

10

7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

1. Wasserstoffatom,

2. $-(C_1-C_4)-Alkyl$,

3. $-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl$ oder

4. $-SO_2-(C_1-C_4)-Alkyl$ bedeuten,

15

8. $-OH$,

9. $-S-(C_1-C_4)-Alkyl$,

10. $-S(O)-(C_1-C_4)-Alkyl$,

11. $-S(O)_2-R_7$, worin R_7 $-(C_1-C_4)-Alkyl$, $-OH$ oder $-NH_2$ bedeutet, steht oder

20

R_1 und R_2 oder R_2 und R_3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und

der andere Rest R_1 oder R_3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 11. hat mit Ausnahme des Falles, dass

25

a) die Reste R_1 , R_2 und R_3 alle gleichzeitig Wasserstoffatom sind oder

b) alle Reste R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander nur Wasserstoffatom, Halogen, Nitro, $-(C_1-C_4)-Alkyl$ oder $-(C_1-C_4)-Alkoxy$ bedeuten.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

30

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R_1 und R_3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder
3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
4. $-OH$,
5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,
6. $-CN$,
7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
3. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
4. $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,
8. $-S-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
9. $-S(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
10. $-S(O)_2-R_7$, worin R_7 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-OH$ oder $-NH_2$ bedeutet, stehen, worin R_1 , R_2 und R_3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und R_2 für
1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
4. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
5. $-C(O)-O-R_4$, worin R_4 Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,
6. $-CN$,
7. $-N(R_5)(R_6)$, worin R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
1. Wasserstoffatom,
2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
3. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
4. $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

8. -OH,
 9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
 10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, oder
 11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, steht oder
- 5 R₁ und R₂ oder R₂ und R₃ zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und
- der andere Rest R₁ oder R₃ für
- 10 1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
 4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 - 15 substituiert ist durch Halogen,
 5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 6. -CN,
 7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 - 20 1. Wasserstoffatom,
 2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
 8. -OH,
 - 25 9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
 10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, steht.
3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei
 - 30 A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Chlor,
3. Fluor,
- 5 4. Trifluormethyl,
5. Methoxyl,
6. Methyl,
7. -C(O)-OH,
8. -C(O)-O-CH₃,
- 10 9. -CN,
10. -NH₂,
11. -NH-C(O)-CH₃,
12. -NH-SO₂-CH₃,
13. -N-(CH₃)₂,
- 15 14. -SO₂-NH₂,
15. -OH,
16. -O-CH₂-(CHF₂),
17. -S-CH₃,
18. -S(O)-CH₃,
- 20 19. -S(O)₂-CH₃ oder
20. Brom, stehen,

worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und

- R2 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 - 25 3. Fluor,
 4. Methoxyl,
 5. Methyl,
 6. Brom,
 7. -C(O)-OH,
 - 30 8. -C(O)-O-CH₃,
 9. -CN,

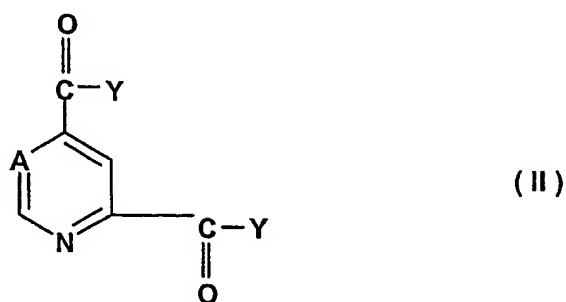
- 5
10. $-\text{NH}_2$,
 11. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
 12. $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$,
 13. $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$,
 14. $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$,
 15. $-\text{OH}$,
 16. $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CHF}_2)$,
 17. $-\text{S}-\text{CH}_3$,
 18. $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ oder
 - 10 19. $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, steht, oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 20. hat.

- 15 4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, und/oder alle stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
- A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,
- 20 R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
1. Wasserstoffatom,
 2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder
 3. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch
 - 25 Halogen, stehen,
- worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und
- R2 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder
 - 30 4. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht, oder

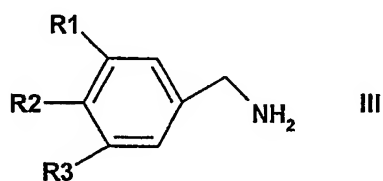
- R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und
- 5 der andere Rest R1 oder R3 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, oder
 - 10 4. $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, steht.
5. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,
- 15 R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
1. Wasserstoffatom oder
 2. Trifluormethyl, stehen,
- worin R1, R2 und R3 nicht gleichzeitig Wasserstoffatom sind, und
- R2 für
1. Wasserstoffatom,
 - 20 2. Chlor,
 3. Fluor,
 4. Methoxyl oder
 5. Methyl steht, oder
- R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und
- 25 der andere Rest R1 oder R3 für
1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 - 30 4. Trifluormethyl,
 5. Methoxyl, oder
 4. Methyl, steht.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



5

- a) mit einer Verbindung der Formel III

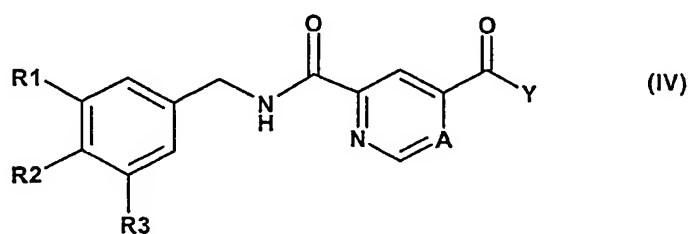


umsetzt, wobei R1, R2 und R3 die in Formel I gemäß Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

10

15

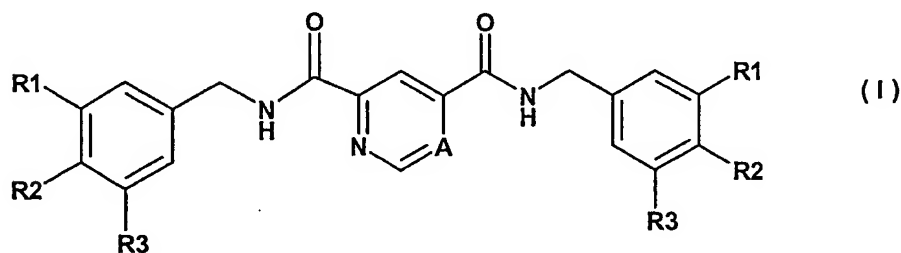
- b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel IV.



umsetzt, wobei R1, R2 und R3 die in Formel I gemäß Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, und anschließend die erhaltene Verbindung der Formel IV gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel III in eine Verbindung der Formel I überführt.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

8. Verwendung der Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomere Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
6. -CN,
- 5 7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 1. Wasserstoffatom,
 2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 - 10 4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
8. -OH,
9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl,
11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, stehen,
- 15 R₂ für
 1. Wasserstoffatom,
 2. Halogen,
 3. -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
 4. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 5. -C(O)-O-R₄, worin R₄ Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,
 - 20 6. -CN,
 7. -N(R₅)(R₆), worin R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 1. Wasserstoffatom,
 2. -(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 25 3. -C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl oder
 4. -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
 8. -OH,
 9. -S-(C₁-C₄)-Alkyl,
 10. -S(O)-(C₁-C₄)-Alkyl,
 - 30 11. -S(O)₂-R₇, worin R₇ -(C₁-C₄)-Alkyl, -OH oder -NH₂ bedeutet, steht oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und

5 der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 11. hat.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I eingesetzt wird, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

10 R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

15 4. -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen, stehen,

R2 für 1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. -O-(C₁-C₄)-Alkyl oder

20 4. -(C₁-C₄)-Alkyl steht, oder

R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und

25 der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 4. hat.

10. Verwendung gemäß der Ansprüche 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I eingesetzt wird, wobei

A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,

30 R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Chlor,

- | | | |
|----|-----------|--|
| | 3. | Fluor, |
| | 4. | Trifluormethyl, |
| | 5. | Methoxyl, |
| | 6. | Methyl, |
| 5 | 7. | -C(O)-OH, |
| | 8. | -C(O)-O-CH ₃ , |
| | 9. | -CN, |
| | 10. | -NH ₂ , |
| | 11. | -NH-C(O)-CH ₃ , |
| 10 | 12. | -NH-SO ₂ -CH ₃ , |
| | 13. | -N-(CH ₃) ₂ , |
| | 14. | -SO ₂ -NH ₂ , |
| | 15. | -OH, |
| | 16. | -O-CH ₂ -(CHF ₂), |
| 15 | 17. | -S-CH ₃ , |
| | 18. | -S(O)-CH ₃ , |
| | 19. | -S(O) ₂ -CH ₃ oder |
| | 20. | Brom, stehen, |
| | R2 für 1. | Wasserstoffatom, |
| 20 | 2. | Chlor, |
| | 3. | Fluor, |
| | 4. | Methoxyl, |
| | 5. | Methyl, |
| | 6. | Brom, |
| 25 | 7. | -C(O)-OH, |
| | 8. | -C(O)-O-CH ₃ , |
| | 9. | -CN, |
| | 10. | -NH ₂ , |
| | 11. | -NH-C(O)-CH ₃ , |
| 30 | 12. | -NH-SO ₂ -CH ₃ , |

13. $-N-(CH_3)_2$,
 14. $-SO_2-NH_2$,
 15. $-OH$,
 16. $-O-CH_2-(CHF_2)$,
 5 17. $-S-CH_3$,
 18. $-S(O)-CH_3$ oder
 19. $-S(O)_2-CH_3$, steht, oder
- R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden und
 10 der andere Rest R1 oder R3 die obengenannte Bedeutung von 1. bis 20. hat.
11. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I eingesetzt wird, wobei A für ein Kohlenstoffatom oder Stickstoffatom steht,
 15 R1 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 4. Trifluormethyl,
 20 5. Methoxyl, oder
 6. Methyl, stehen,
- R2 für 1. Wasserstoffatom,
 2. Chlor,
 3. Fluor,
 25 4. Methoxyl oder
 5. Methyl steht, oder
- R1 und R2 oder R2 und R3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen Dioxolan-, Dihydrofuran- oder Furan-Ring bilden.
- 30 12. Verwendung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, um die degenerativen

Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Osteoarthritis, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen und Wundheilungsstörungen, chronische
5 Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder um Krebserkrankungen wie Brustkrebs handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 C07D239/28 C07D213/81 C07D405/14 C07D405/12
A61K31/506 A61K31/44 A61K31/443 A61K31/4433 A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 064568 A (CONNOR DAVID THOMAS ; O'BRIEN PATRICK MICHAEL (US); ORTWINE DANIEL) 22 August 2002 (2002-08-22) Verbindungen V auf Seite 5 page 6, line 16 -page 9, line 2 examples 1,8,14.1-14.20 page 39 -page 42; tables claims 10,11	1-12
P, X	WO 02 064571 A (WARNER LAMBERT CO ; BARVIAN NICOLE CHANTEL (US); PATT WILLIAM CHEST) 22 August 2002 (2002-08-22) Verbindungen V auf Seite 5 page 5, line 9 -page 6, line 10 claim 8	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2003

Date of mailing of the international search report

03/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/13240

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 418 797 A (HOECHST AG) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application claim 1 example 2 page 5, line 54 - line 55 -----	1-12
A	EP 0 463 592 A (HOECHST AG) 2 January 1992 (1992-01-02) Ausgangsprodukte der Beispiele page 5 -page 8 -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13240

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064568	A	22-08-2002	WO 02064568 A1	22-08-2002
			US 2002161000 A1	31-10-2002
WO 02064571	A	22-08-2002	WO 02064571 A1	22-08-2002
			US 2002151555 A1	17-10-2002
EP 0418797	A	27-03-1991	DE 3931432 A1	04-04-1991
			AT 110369 T	15-09-1994
			AU 633142 B2	21-01-1993
			AU 6269890 A	11-04-1991
			AU 635326 B2	18-03-1993
			AU 6269990 A	11-04-1991
			CA 2025799 A1	22-03-1991
			CZ 9004583 A3	18-01-1995
			DD 295835 A5	14-11-1991
			DE 59006893 D1	29-09-1994
			DK 418797 T3	02-01-1995
			EP 0418797 A2	27-03-1991
			ES 2062239 T3	16-12-1994
			HU 55002 A2	29-04-1991
			HU 210822 B3	28-08-1995
			IE 903403 A1	10-04-1991
			IL 95740 A	31-07-1994
			JP 3240776 A	28-10-1991
			LV 10441 A	20-02-1995
			NO 904114 A	22-03-1991
			PL 286972 A1	21-10-1991
			PT 95375 A	22-05-1991
			SU 1836359 A3	23-08-1993
			US 5130317 A	14-07-1992
			ZA 9007535 A	26-06-1991
EP 0463592	A	02-01-1992	DE 4020570 A1	02-01-1992
			AT 110059 T	15-09-1994
			AU 636990 B2	13-05-1993
			AU 7935691 A	02-01-1992
			BR 9102699 A	04-02-1992
			CA 2045868 A1	29-12-1991
			CN 1057649 A ,B	08-01-1992
			CS 9101959 A3	19-02-1992
			DE 59102547 D1	22-09-1994
			DK 463592 T3	19-12-1994
			EG 19851 A	31-10-1996
			EP 0463592 A1	02-01-1992
			ES 2061118 T3	01-12-1994
			FI 913118 A	29-12-1991
			HR 940701 A1	28-02-1997
			HU 59104 A2	28-04-1992
			IE 912253 A1	01-01-1992
			IL 98629 A	14-05-1996
			JP 4230264 A	19-08-1992
			JP 8032687 B	29-03-1996
			LT 1464 A ,B	25-05-1995
			LV 10431 A ,B	20-02-1995
			MX 26415 A	01-05-1993
			NO 912541 A ,B,	30-12-1991
			NZ 238701 A	27-06-1994
			PT 98108 A ,B	30-06-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13240

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0463592	A	US 5260323 A	09-11-1993
		ZA 9104958 A	25-03-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13240

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/505 C07D239/28 C07D213/81 C07D405/14 C07D405/12
A61K31/506 A61K31/44 A61K31/443 A61K31/4433 A61P19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 064568 A (CONNOR DAVID THOMAS ;O'BRIEN PATRICK MICHAEL (US); ORTWINE DANIEL) 22. August 2002 (2002-08-22) Verbindungen V auf Seite 5 Seite 6, Zeile 16 -Seite 9, Zeile 2 Beispiele 1,8,14.1-14.20 Seite 39 -Seite 42; Tabellen Ansprüche 10,11	1-12
P,X	WO 02 064571 A (WARNER LAMBERT CO ;BARVIAN NICOLE CHANTEL (US); PATT WILLIAM CHEST) 22. August 2002 (2002-08-22) Verbindungen V auf Seite 5 Seite 5, Zeile 9 -Seite 6, Zeile 10 Anspruch 8	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13240

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Batr. Anspruch Nr.
X	EP 0 418 797 A (HOECHST AG) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Beispiel 2 Seite 5, Zeile 54 - Zeile 55 ---	1-12
A	EP 0 463 592 A (HOECHST AG) 2. Januar 1992 (1992-01-02) Ausgangsprodukte der Beispiele Seite 5 -Seite 8 -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/13240

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02064568 A	22-08-2002	WO 02064568 A1 US 2002161000 A1	22-08-2002 31-10-2002
WO 02064571 A	22-08-2002	WO 02064571 A1 US 2002151555 A1	22-08-2002 17-10-2002
EP 0418797 A	27-03-1991	DE 3931432 A1 AT 110369 T AU 633142 B2 AU 6269890 A AU 635326 B2 AU 6269990 A CA 2025799 A1 CZ 9004583 A3 DD 295835 A5 DE 59006893 D1 DK 418797 T3 EP 0418797 A2 ES 2062239 T3 HU 55002 A2 HU 210822 B3 IE 903403 A1 IL 95740 A JP 3240776 A LV 10441 A NO 904114 A PL 286972 A1 PT 95375 A SU 1836359 A3 US 5130317 A ZA 9007535 A	04-04-1991 15-09-1994 21-01-1993 11-04-1991 18-03-1993 11-04-1991 22-03-1991 18-01-1995 14-11-1991 29-09-1994 02-01-1995 27-03-1991 16-12-1994 29-04-1991 28-08-1995 10-04-1991 31-07-1994 28-10-1991 20-02-1995 22-03-1991 21-10-1991 22-05-1991 23-08-1993 14-07-1992 26-06-1991
EP 0463592 A	02-01-1992	DE 4020570 A1 AT 110059 T AU 636990 B2 AU 7935691 A BR 9102699 A CA 2045868 A1 CN 1057649 A ,B CS 9101959 A3 DE 59102547 D1 DK 463592 T3 EG 19851 A EP 0463592 A1 ES 2061118 T3 FI 913118 A HR 940701 A1 HU 59104 A2 IE 912253 A1 IL 98629 A JP 4230264 A JP 8032687 B LT 1464 A ,B LV 10431 A ,B MX 26415 A NO 912541 A ,B, NZ 238701 A PT 98108 A ,B	02-01-1992 15-09-1994 13-05-1993 02-01-1992 04-02-1992 29-12-1991 08-01-1992 19-02-1992 22-09-1994 19-12-1994 31-10-1996 02-01-1992 01-12-1994 29-12-1991 28-02-1997 28-04-1992 01-01-1992 14-05-1996 19-08-1992 29-03-1996 25-05-1995 20-02-1995 01-05-1993 30-12-1991 27-06-1994 30-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/13240

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0463592 A		US 5260323 A ZA 9104958 A	09-11-1993 25-03-1992